



ARTIGO DE REVISÃO

Displasia broncopulmonar*Bronchopulmonary dysplasia***Renato S. Procianoy¹****Resumo**

Objetivo: Apresentar uma revisão da literatura a respeito da displasia broncopulmonar.

Métodos: Foram selecionados, através do Medline, os artigos mais significativos publicados na literatura sobre displasia broncopulmonar.

Resultados: A presente revisão analisa os diferentes conceitos, a patogenia, a clínica, o tratamento e as medidas preventivas da displasia broncopulmonar.

Conclusões: Displasia broncopulmonar é uma doença frequente em recém-nascidos de muito baixo peso que desenvolvem doença de membrana hialina e necessitam ventilação mecânica. Os fatores patogênicos são prematuridade, oxigenioterapia, ventilação mecânica, edema pulmonar e infecção. O tratamento consiste em manter uma boa oxigenação, controle hídrico, cuidados nutricionais, diuréticos, betamiméticos, xantinas e corticosteróides. A prevenção consta de controle da prematuridade, uso de esteróide pré-natal, superóxido desmutase e corticosteróides pós-natal.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74 (Supl.1): S95-S98: displasia broncopulmonar, oxigênio, ventilação mecânica, prematuridade.

Introdução

Displasia broncopulmonar (DBP) foi descrita pela primeira vez em 1967 por Northway e colaboradores¹. Todos os recém-nascidos descritos eram prematuros, tinham tido doença de membrana hialina, foram ventilados com pressão positiva intermitente e receberam altas concentrações de oxigênio inspirado. A doença, inicialmente, foi descrita em quatro estágios clínico-radiológicos distintos. Os estágios I e II eram indistinguíveis da doença de membrana hialina e ocorriam nos primeiros dez dias de vida. Os estágios III e IV caracterizavam a sua cronicidade, sendo, o quarto estágio, o mais severo, podendo persistir por mais de 28 dias.

A incidência de DBP varia de 30% a 60% em crianças com peso de nascimento abaixo de 1500 gramas e que necessitaram de ventilação mecânica^{2,3}.

Definição

A definição inicial de DBP baseava-se nos achados radiológicos de um paciente que necessitasse cronicamente de ventilação mecânica.

Abstract

Objective: To review the literature on bronchopulmonary dysplasia.

Methods: The most important articles on bronchopulmonary dysplasia were selected through MEDLINE.

Results: The present review analyzes the different concepts, pathogenesis, clinical presentation, treatment and prophylaxis of bronchopulmonary dysplasia.

Conclusions: bronchopulmonary dysplasia is a frequent condition of very low birth weight infants with hyaline membrane disease who require mechanical ventilation. The pathogenic factors are prematurity, oxygen therapy, mechanical ventilation, pulmonary edema, and infection. Treatment is based on good oxygenation, fluid restriction, nutritional support, diuretics, betamimetic drugs, xanthines, and steroids. Prophylaxis includes avoiding prematurity and using pre-natal steroids, superoxide dismutase, and post-natal steroids.

J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74 (Supl.1): S95-S98: bronchopulmonary dysplasia, oxygen, mechanical ventilation, prematurity.

Posteriormente, Bancalari e colaboradores sugeriram que o diagnóstico de DBP fosse feito somente em paciente que tivesse desenvolvido insuficiência respiratória necessitando ventilação mecânica por, pelo menos, 3 dias e que mantivesse os sinais respiratórios e a necessidade de oxigênio por, no mínimo, até o 28º dia de idade pós-natal, acompanhado de anormalidades radiológicas⁴.

Shennan e colaboradores constataram que recém-nascidos de muito baixo peso frequentemente preenchiam os critérios de Bancalari e colaboradores para o diagnóstico de DBP, mas apresentavam muito pouca dificuldade respiratória e, no momento da alta hospitalar, não eram mais dependentes de oxigênio⁵. Sugeriram uma nova definição que considera a presença de dependência de oxigênio ao alcançar a 36ª semana pós-concepcional acompanhada de alterações radiológicas e história de ventilação mecânica.

Em um trabalho de investigação clínica, define-se, inicialmente, qual o critério para o diagnóstico de DBP; sendo que, atualmente, tem sido mais utilizada a definição que leva em consideração a dependência de oxigênio na 36ª semana de idade pós-concepcional.

1. Professor Titular de Pediatria da UFRGS. Chefe da Unidade de Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS.

Patogenia

A DBP é uma doença de origem multifatorial, que ocorre quase exclusivamente em recém-nascidos prematuros que tenham sido ventilados mecanicamente. Os principais fatores de origem da DBP são:

1) *Prematuridade*. A incidência de DBP é inversamente proporcional à idade gestacional, sendo mais freqüente quanto mais imaturo for o recém-nascido.

2) *Toxicidade do oxigênio*. A inalação de oxigênio leva à produção de radicais livres que lesam o pulmão, causando a migração de leucócitos e a liberação dos mediadores inflamatórios. As enzimas antioxidantes, como superóxido desmutase, catalase e glutathion peroxidase que protegem o pulmão da atividade oxidante do oxigênio, estão em baixa concentração no recém-nascido prematuro⁶, predispondo-o à lesão oxidante causada pelo oxigênio⁷.

3) *Barotrauma*. O uso da pressão positiva intermitente é um fator importante na gênese da DBP⁸. A probabilidade de desenvolver a doença é diretamente proporcional à agressividade da ventilação mecânica necessária, estando relacionada ao pico da pressão inspiratória. O uso de pressão positiva inspiratória acarreta lesão epitelial e aumento da exudação bronquiolar. Entretanto esse fator se confunde com o uso de oxigênio, porque quanto mais grave for o quadro respiratório inicial, maior também será a necessidade do oxigênio inalado. A ocorrência de enfisema intersticial e de pneumotórax está relacionado com o aumento de chance do aparecimento de DBP.

4) *Edema pulmonar*. Tem sido demonstrada uma associação entre ingesta hídrica liberal, persistência do canal arterial e edema pulmonar com a ocorrência de DBP⁹. O mecanismo responsável por essa associação, provavelmente, é o seguinte: a ingesta hídrica aumentada causa a abertura do canal arterial, com conseqüente edema pulmonar intersticial, acarretando uma necessidade de suporte ventilatório mais efetivo.

5) *Infecção*. A reação inflamatória é um mecanismo importante na gênese da DBP. A reação inflamatória pulmonar ocorre não só pelo uso do oxigênio e da ventilação mecânica, mas, também, por infecção. Foi demonstrado que a presença de infecção nosocomial associada à persistência do canal arterial, em recém-nascidos de muito baixo peso, está fortemente associada ao aparecimento de DBP¹⁰. Há também a suspeita da implicação da colonização traqueal com *Ureaplasma urealyticum* como fator etiológico da DBP em pacientes com peso de nascimento inferior a 1000 gramas¹¹.

Quadro clínico

Os recém-nascidos com DBP apresentam um quadro de insuficiência respiratória que persiste além da duração normal da doença base. Em geral, é um recém-nascido prematuro de muito baixo peso que desenvolve doença de membrana hialina, necessitando de ventilação mecânica, e que persiste sendo ventilado por um período muito prolongado. Pode-se suspeitar que um paciente está desenvolvendo DBP

quando a necessidade de ventilação mecânica ou a dependência de oxigênio persiste por mais de 10 a 14 dias.

Segundo Northway e colaboradores, os estágios radiológicos são os seguintes¹:

1) *Estágio I*: aspecto radiológico de doença de membrana hialina;

2) *Estágio II*: opacidade dos pulmões que provavelmente ocorre por edema pulmonar ou abertura do canal arterial, na segunda semana de vida;

3) *Estágio III*: bolhas parenquimatosas pulmonares disseminados, ocorre na terceira semana de vida;

4) *Estágio IV*: hiperinsuflação, fibrose disseminada, ocorrendo após a quarta semana de vida.

Atualmente, os quadros de DBP não se comportam como descrito inicialmente, podendo evoluir do estágio um para o quatro. A presença de insuficiência respiratória crônica com dependência de oxigênio ou ventilação mecânica e um exame radiológico de tórax com hiperinsuflação e fibrose disseminada, mesmo com ausência de passagem pelos estágios de um a três, são suficientes para diagnosticar DBP.

Os pacientes com DBP têm um gasto energético aumentado em função da hipóxia crônica e do aumento do trabalho respiratório. Frequentemente, o seu ganho de peso é insuficiente, mesmo recebendo a quantidade de calorias suficientes para um recém-nascido normal¹².

A hipóxia crônica causa uma vasoconstrição da circulação pulmonar, acarretando o aparecimento de hipertrofia de ventrículo direito e, muitas vezes, um quadro de *cor pulmonale*. O exame eletrocardiográfico mostrará uma hipertrofia do ventrículo direito¹³.

Os pacientes com DBP são mais suscetíveis a doenças infecciosas respiratórias. A infecção pelo vírus sincicial respiratório é de extrema gravidade nesses pacientes¹⁴.

Tratamento

1) *Assistência ventilatória*. Os pacientes com DBP apresentam um quadro de hipoxemia crônica. Precisam receber suporte de oxigênio ou de ventilação mecânica para manter uma concentração sérica adequada de oxigênio. Quando ventilados, devem ser utilizadas pressões positivas mínimas necessárias para manter a P_aO_2 acima de 50 torr. A hipoxemia crônica, não sendo bem tratada, desencadeia vasoconstrição pulmonar, hipertrofia de ventrículo direito e *cor pulmonale*¹⁵.

2) *Nutrição*. As necessidades energéticas de um recém-nascido com DBP são 25% superiores às de um recém-nascido normal, em função do trabalho respiratório aumentado que eles apresentam¹². O recém-nascido com DBP desenvolve um quadro de edema pulmonar que requer um controle hídrico muito restrito¹⁶. A grande dificuldade que se impõe ao médico que trata um paciente com DBP é como oferecer uma quantidade adequada de calorias em uma dieta com restrição hídrica. Para tal, freqüentemente, se impõe a suplementação da fórmula utilizada com triglicerídeos de cadeia média ou com polímeros de glicose.

3) *Diuréticos*. Recém-nascidos com DBP toleram muito mal uma ingesta normal ou exagerada de líquidos, aumentando o edema pulmonar e piorando o quadro de insuficiência respiratória. O uso de diuréticos melhora a dificuldade respiratória¹⁷. O furosemide diminui o edema pulmonar e diminui a resistência vascular pulmonar¹⁸. Na dose de 1 mg/kg, melhora a mecânica pulmonar¹⁹. Usando na dose de 4 mg/kg de 12/12 horas em dias alternados, obtém-se a melhora da função pulmonar sem os efeitos do uso diário do furosemide²⁰. Para o uso crônico de diurético, prefere-se o uso de tiazida (dose da hidroclortiazida = 2 a 4 mg/kg/dia 12/12 horas) e espironolactona (dose = 1 a 3 mg/kg/dia 12/12 horas) que também é eficaz na melhoria da dinâmica pulmonar em recém-nascidos com DBP²¹. Essa associação tem a vantagem de não aumentar a perda de cálcio e poupa potássio, não havendo necessidade de suplementação de potássio.

4) *Broncodilatadores*. A hipóxia causa uma reação de broncoconstrição muito intensa nos pacientes com DBP. Para evitá-la é fundamental que se evite a hipoxemia. Também tem sido muito estudado o uso de broncodilatadores inalatórios no tratamento da DBP. Os betamiméticos tem se mostrado muito eficazes quando utilizados no tratamento das crises de broncoconstrição de recém-nascidos com DBP²². Não se recomenda o seu uso com intervalos fixos e regulares, mas somente quando há necessidade. As metilxantinas (teofilina) também têm sido utilizadas no tratamento da DBP²³. A teofilina, além de ser um broncodilatador, é estimulante do centro respiratório, tem um efeito diurético e estimula a contração diafragmática. A dose da teofilina é 3 mg/kg de dose de ataque e 1 mg/kg/dose de 8/8 horas.

5) *Antibioticoterapia*. O paciente com DBP é muito suscetível a infecções respiratórias. Deve haver muito cuidado para detectar, precocemente, um processo infeccioso e tratá-lo adequadamente. O efeito de uma infecção respiratória sobre a função respiratória de um recém-nascido com DBP é devastador. Desde que haja disponibilidade, o uso de imunoglobulina contra vírus sincicial respiratório deve ser considerado²⁴.

6) *Corticosteróides*. O efeito positivo demonstrável do uso de corticosteróides no tratamento de DBP é a melhora aguda da função pulmonar após o seu uso²⁵. Em estudo de meta análise não foi possível demonstrar um efeito positivo na diminuição da mortalidade dos recém-nascidos com DBP⁸. O uso de corticosteróides no tratamento da DBP favorece a retirada da ventilação mecânica mais rapidamente, sem diminuir significativamente o tempo de uso de oxigenoterapia e sem determinar alta hospitalar mais precoce²⁶. Não parece ter vantagem entre iniciar o tratamento com 14 ou 28 dias de vida²⁷. A dose recomendada é 0,5 mg/kg/dia de 12/12 horas nos cinco primeiros dias e, posteriormente, 0,3 mg/kg/dia de 12/12 horas, 0,14 mg/kg/dia de 12/12 horas, finalmente, 0,06 mg/kg/dia de 12/12 horas por cada três dias²⁷. As potenciais complicações da terapêutica esteróide são hiperglicemia, hipertensão arterial, retardo do crescimento e infecções nosocomiais. Os trabalhos têm sugerido que a ocorrência de infecção bacteriana secundária ao uso de corticosteróides não parece ser aumentada. Recomenda-se,

entretanto, que o paciente não apresente nenhum processo infeccioso antes de iniciar a terapêutica com corticosteróides. Embora relatada na literatura, a terapêutica com esteróides inalatórios não está adequadamente estudada²⁸.

Prevenção

1) *Prevenção da prematuridade*. Prevenindo a prematuridade, previne-se o aparecimento da DBP, uma vez que é uma doença que ocorre em prematuros de muito baixo peso.

2) *Uso pré-natal de corticosteróides*. O uso de corticosteróides pré-natal estimula a maturação do pulmão fetal, prevenindo a ocorrência de Doença de Membrana Hialina e diminuindo, portanto, a necessidade de ventilação mecânica²⁹. Também tem sido demonstrado que os esteróides pré-natais aumentam a concentração de enzimas antioxidantes pulmonares³⁰.

3) *Superóxido desmutase*. Existem trabalhos experimentais com o uso subcutâneo de superóxido desmutase na prevenção da DBP³¹. Atualmente existe superóxido desmutase recombinante humana para uso intratraqueal, que poderá ser utilizada em investigação na prevenção da DBP³².

4) *Corticosteróides*. Trabalhos têm sido realizados com o uso de corticosteróides precoce na prevenção da DBP. Como a DBP é decorrente de uma reação inflamatória secundária ao uso de oxigênio e ventilação mecânica em um recém-nascido prematuro de muito baixo peso, a racionalização do uso de corticosteróides precoce nesses pacientes é evitar a inflamação e, portanto, impedir o desenvolvimento de DBP. Embora os resultados obtidos com o uso precoce de corticosteróides possam parecer promissores, não é permitido, no momento, indicá-lo rotineiramente, pois poucos estudos foram realizados e apresentam resultados conflitantes³³⁻³⁵.

Prognóstico

A mortalidade dos pacientes com DBP no primeiro ano de vida é alto³⁶.

A incidência de infecções respiratórias, crises de broncoespasmo e necessidade de reinternação no primeiro ano de vida dos pacientes com DBP é alta²⁴.

O desenvolvimento neuropsicomotor dos pacientes com DBP é, em geral, mais afetado do que em recém-nascidos controles³⁷.

Referências bibliográficas

1. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J med* 1967;276:357-68.
2. Avery ME, Tooley WH, Keller J, Hurd S, Bryan H, Cotton R, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987; 79: 26-30.
3. Liechty EA, Donovan E, Purohit D, Gilhooly J, Feldman B, Noguchi A, et al. Reduction of neonatal mortality after multiple doses of bovine surfactant in low birth weight neonates with respiratory distress. *Pediatrics* 1991; 88: 19-28.

4. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: Clinical presentation. *J Pediatr* 1979; 95:819-23.
5. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: Prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82: 527-32.
6. Frank L, Sosenko IRS. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: Possible implications for the prematurely born infant. *J Pediatr* 1987; 110: 9-14.
7. Chen Y, Whitney PL, Frank L. Comparative responses of premature versus full-term newborn rats to prolonged hyperoxia. *Pediatr Res* 1994; 35: 233-37.
8. Barrington KJ, Finer NN. Treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1998; 25:177-202.
9. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KCK. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr* 1990; 116: 942-49.
10. Rojas MA, Gonzales A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silvaneto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995; 126: 605-10.
11. Holtzman RB, Hageman JR, Yogev R. Role of *Ureaplasma urealyticum* in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1989; 114: 1061-63.
12. Kurzner SI, Garg M, Bautista DB, Bader D, Merritt RJ, Warburton D, et al. Growth failure in infants with bronchopulmonary dysplasia: Nutrition and elevated resting metabolic expenditure. *Pediatrics* 1988; 81: 379-84.
13. Goodman G, Perkin RM, Anas NG, Sperling DR, Hicks D, Rowen M. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1988; 112:67-72.
14. Cunningham CK, McMillan J A, Gross SJ. Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 weeks' gestation. *Pediatrics* 1991;88:527-32.
15. Abman SH, Wolfe RR, Accurso FJ, Koops BL, Bowman M, Wiggins JW. Pulmonary vascular response to oxygen in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985;75: 80-4.
16. Reid L. Bronchopulmonary dysplasia - pathology. *J Pediatr* 1979; 95: 836-41.
17. Demling R, Will JA. The effect of furosemide on the pulmonary transvascular fluid filtration rate. *Crit Care Med* 1978; 6:317-19.
18. Ali J, Wood LDH. Pulmonary vascular effects of furosemide on gas exchange in pulmonary edema. *J Appl Physiol* 1984; 57: 160-67.
19. Kao LC, Wartburton D, Sargent CW, Platzker ACG, Keens TG. Furosemide acutely decreases airways resistance in chronic bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1983; 103: 624-29.
20. Rush MG, Engelhardt B, Parker RA, Hazinski TA. Double-blind, placebo-controlled trial of alternate-day furosemide therapy in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1990; 117:112-18.
21. Albersheim SG, Solimano AJ, Sharma AK, Smyth JA, Rotschild A, Wood BJ, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of long-term diuretic therapy for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1989; 115:615-20.
22. Rotschild A, Solimano A, Puterman M, Smyth J, Sharma A, Alberheim S. Increased compliance in response to salbutamol in premature infants with developing bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1989; 115: 984-91.
23. Kao LC, Durand DJ, Phillips BL, Nickerson BG. Oral theophylline and diuretics improve pulmonary mechanics in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987; 111: 439-44.
24. PREVENT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997; 99: 93-99.
25. Avery GB, Fletcher AB, Kaplan M, Brudno DS. Controlled trial of dexamethasone in respirator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985; 75: 106-11.
26. Collaborative Dexamethasone Trial Group. Dexamethasone therapy in neonatal chronic lung disease: an international placebo-controlled trial. *Pediatrics* 1991; 88: 421-427.
27. Papile LA, Tyson JE, Stoll BJ, Wright LL, Donovan EF, Bauer CR, et al. A multicenter trial of two dexamethasone regimens in ventilator-dependent premature infants. *N Engl J Med* 1998; 338: 1112-18.
28. LaForce WR, Brudno S. Controlled trial of beclomethasone dipropionate by nebulization in oxygen- and ventilator-dependent infants. *J Pediatr* 1993; 122: 285-88.
29. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972, 55: 515-25.
30. Frank L. Prenatal dexamethasone treatment improves survival of newborn rats during prolonged high O₂ exposure. *Pediatr Res* 1992; 32:215-8.
31. Rosenfeld W, Evans H, Concepcion L, Jhaveri R, Schaeffer H, Friedman A. Prevention of bronchopulmonary dysplasia by administration of bovine superoxide dismutase in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1984; 105: 781-85.
32. Rosenfeld WN, Davis JM, Parton L, Richter SE, Price A, Flaster E, et al. Safety and pharmacokinetics of recombinant human superoxide dismutase administered intratracheally to premature neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1996; 97: 811-17.
33. Yeh TF, Torre J A, Rastogi A, Anyebuno MA, Pildes R. Early postnatal dexamethasone therapy in premature infants with severe respiratory distress syndrome: double-blind, controlled study. *J Pediatr* 1990; 117: 273-82.
34. Rastogi A, Akintorin SM, Bez ML, Morales P, Pildes RS. A controlled trial of dexamethasone to prevent bronchopulmonary dysplasia in surfactant-treated infants. *Pediatrics* 1996; 98: 204-10.
35. Tapia JL, Ramirez R, Cifuentes J, Fabres J, Hubner E, Bancalari A, et al. The effect of early dexamethasone administration on bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1998; 132: 48-52.
36. Davidson S, Schrayner A, Wielunsky E, Krikler R, Lilos P, Reisner SH. Energy intake, growth and development in ventilated very-low-birth-weight infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1990; 144: 553-8.
37. Meisels SJ, Plunkett JW, Roloff DW, Pasick PL, Stiefel GS. Growth and development of preterm infants with respiratory syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1986; 77: 345-52.

Endereço para correspondência:

Dr. Renato S. Procianoy

Rua Tobias da Silva 99 - sala 302

CEP 90570-020 - Porto Alegre - RS

Fone: (051) 222.7889 - Fax: (051) 337.4643